

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
Direktor: Prof. Dr. med. M. Schwaiger
und dem Institut für Strahlenbiologie und medizinische Isotopenanwendung
Direktor: Prof. Dr. med. et Dr. rer. nat. E. H. Graul
der Universität Marburg a. d. Lahn

NIERENUNTERSUCHUNGEN NACH VENÖSER RENOPORTALER ANASTOMOSE BEI HUNDEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Dr. med. Helmut v. Domarus

aus Lübeck

Marburg

1967

Druck: Buch- und Offsetdruckerei H. Kombächer, Marburg

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Marburg
am 19. Dezember 1967

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. med. R. Siegert
Referent: Prof. Dr. med. H.-J. Streicher
1. Correferent: Prof. Dr. med. et Dr. med. dent. H. Heuser
2. Correferent: Prof. Dr. med. et Dr. rer. nat. E. Gaul

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
Direktor: Prof. Dr. med. M. Schwaiger
und dem Institut für Strahlenbiologie und medizinische Isotopenanwendung
Direktor: Prof. Dr. med. et Dr. rer. nat. E. H. Graul
der Universität Marburg a. d. Lahn

NIERENUNTERSUCHUNGEN NACH VENÖSER RENOPORTALER ANASTOMOSE BEI HUNDEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Dr. med. Helmut v. Domarus

aus Lübeck

Marburg

1967

Druck: Buch- und Offsetdruckerei H. Kombächer, Marburg

Inhaltsverzeichnis

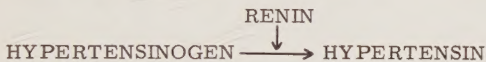
I.	Einleitung	3
II.	Die Operation	4
	1) Methode	4
	2) Ergebnisse	6
III.	Der Serumkreatininspiegel	7
	1) Methode	7
	2) Ergebnisse	8
	3) Diskussion	9
IV.	Clearancebestimmungen im "slope" mit Chrom-51-EDTA	10
	1) Die Substanz und ihre chemisch-physikalischen Eigenschaften	10
	2) Methodik der Clearancebestimmung und Versuchs- anordnung	11
	3) Ergebnisse	15
	4) Blutuntersuchungen bei den operierten Tieren	17
	5) Diskussion	18
V.	Sektion der Versuchstiere und Harnbefunde	20
VI.	Histologische Befunde	23
	1) Material und Methoden	23
	2) Ergebnisse	23
	a) Ergebnisse von vier postoperativ verstorbenen Hunden	23
	b) Ergebnisse bei den sechs Versuchstieren	25
	3) Diskussion	27
VII.	Zusammenfassende Diskussion der Nierenuntersuchungen und der Operationsmethode	28
VIII.	Zusammenfassung	30
	Literaturverzeichnis	32



I. Einleitung

Die Tatsache, daß eine Nierenschädigung zu einem Anstieg des Blutdruckes führt, ist seit langem bekannt. Zuerst stellten TIGERSTEDT und BERGMANN einen solchen Druckanstieg fest, nachdem sie eine Nierenschädigung gesetzt hatten (nach 36). Später, 1934 folgten dann die Arbeiten GOLDBLATTS, der durch Drosselung der Nierenarterie einen Bluthochdruck erzeugen konnte.

Heute weiß man, daß bei einer solchen Nierenschädigung in der Niere ein Stoff frei wird, Renin genannt, der als Enzym wirkt und im Blute durch einen proteolytischen Vorgang zur Entstehung des Hypertensins aus dem Hypertensinogen führt. Hypertensin, ein Octapeptid, ist der eigentliche blutdrucksteigernde humorale Faktor.



Die Operation der venösen renoportalen Anastomose mit dem Ziel, diesen renalen Hochdruck zu verhindern oder rückgängig zu machen, wurde im Tierversuch an Hunden oft erprobt. Den ersten derartigen Versuch machten CHILD und GLENN 1938 (18). Die Autoren führten eine Transposition der V. cava und der V. portae durch, wobei postoperativ das Blut der Pfortader in die proximale V. cava abfloß und das Blut der distalen V. cava mit den Nierenvenen in die Leber geleitet wurde. Die gleiche Operationsmethode wurde später von PALMER (29) wieder angewandt. Andere Autoren, wie z. B. EMMERMANN und Mitarbeiter (19) pflanzten die V. cava mit den daranhängenden Nierenvenen in die V. mesenterica sup. oder die V. portae in Form einer keilförmigen End- zu Seit-Anastomose.

Die Ergebnisse der Operation in Bezug auf die renale Hypertension waren widersprechend. Während einige Autoren keinen Einfluß auf einen vorher experimentell erzeugten Hochdruck beobachten konnten (18, 27, 28, 29), stellten andere Autoren das Gegenteil fest (2, 17, 19, 36). Ein Blutdruckabfall konnte sogar nach omentorenopexy und nach splenorenopexy festgestellt werden (zitiert nach 29).

CHAMBERLAIN et al (17) infundierte nach renoportalen Anastomose Hypertensin in die Nierenvenen und stellte dabei fest, daß unter einer bestimmten Dosis kein Blutdruckanstieg zu verzeichnen war und über diese Grenzdosis hinaus der Blutdruck anstieg, aber erheblich unter der Hypertension blieb, die nach gleicher Infusion ohne Leberpassage auftrat. Man muß also annehmen, daß in der Leber ein Teil des blutdrucksteigernden Prinzips abgebaut wird.

Fragestellung :

Bei den bisherigen Untersuchungen wurde das physiologische Verhalten der Niere auf die Veränderungen durch die neuen Strömungsverhältnisse nach einer reoportalen Anastomose außer Acht gelassen. Lediglich SAKAMOTO (36) stellte für die Leber fest, daß postoperativ keine Einschränkung der Funktion vorhanden sei. Die Frage, ob die Ableitung des Nierenblutes in die Pfortader - mit einem höheren Druck - auf die Nierenfunktionen von Einfluß ist, stellt sich sogleich, ist aber bisher nicht bearbeitet worden. Unsere Untersuchungen galten daher der Funktion der Nieren nach einer venösen renoportalen Anastomose.

II. Die Operation

1) Methode

Für die Versuche wurden Bastard-Hunde beiderlei Geschlechts mit einem Körpergewicht zwischen 24 und 34 kg verwendet. Die Narkose erfolgte einleitend mit einem Na-thio-Barbiturat (Trapanal) und wurde nach Intubation mit einem Gasmisch aus Lachgas, Sauerstoff und Halothan fortgeführt. Das Trapanal wurde nach seiner Wirkung dosiert. Während der Operation erhielten die Tiere eine Infusion eines Blutvolumen-Ersatzes (500 ml) mit einem Zusatz von 550 mg Tetracyclinen.

Nach Freilegung der V. cava und der V. portae wurde die V. cava distal vom Zugang der Nierenvenen unterbunden. Ebenso wurden alle Venen abgebunden, die einen anderen Abfluß des Nierenvenenblutes als über die V. cava ermöglicht hätten. Anschließend wurde die V. cava proximal von den Nierenvenen durchtrennt und in einer End- zu Seit-Anastomose in die V. portae eingepflanzt. Vom Moment der Durchtrennung der V. cava bis zur Eröffnung des Blutabflusses durch die Anastomose blieb der venöse Abfluß des Nierenblutes gesperrt. Den postoperativen Zustand (nach 2 Monaten) zeigt in einem Sektionspräparat Abbildung 1.

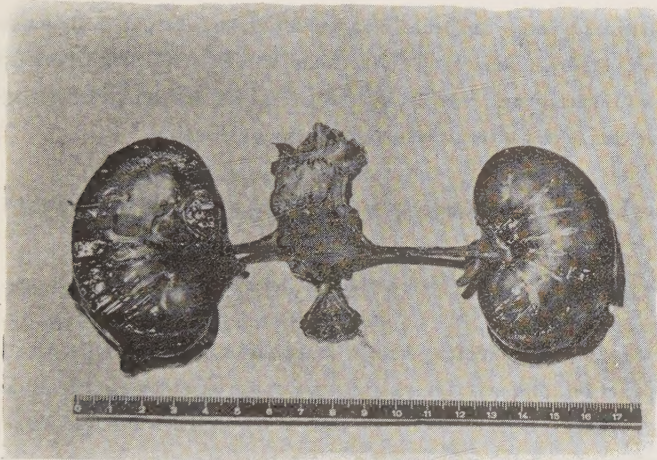


Abb. 1 : Sektionspräparat einer renoportalen Anastomose nach über 2-monatiger Überlebenszeit. Man erkennt die Nierenschnittfläche und die eröffneten Gefäße. Die V. cava zeigt distal deutlich die Unterbindung und proximal die Anastomose mit der Pfortader.

Die Venen der Hinterläufe zeigten postoperativ eine deutlich stärkere Blutfüllung als die der Vorderläufe. Auch traten die Venen des Abdomen im Laufe der ersten Wochen nach der Operation immer deutlicher hervor.

Das allgemeine Verhalten der Tiere war unauffällig außer einem Nachschleppen der hinteren Extremitäten in den ersten postoperativen Tagen, wohl durch Schmerzen von Seiten der Operationswunde bedingt. Ödeme zeigten die Hunde postoperativ nicht.

Ein Tier (Hund 2) zeigte im Stuhl massenhaft Hakenwürmer (Diagnose von Dr. Hofmann, Medizinische und Gerichtliche Veterinärklinik der Universität Gießen). Da Hakenwürmer von Hund zu Hund direkt und leicht übertragen werden, war ein Befall aller Versuchstiere anzunehmen.

Postoperativ erhielten die Hunde über drei bis vier Tage Tetracycline i. v.

2) Ergebnisse

Ein großer Prozentsatz der Tiere starb innerhalb einiger Stunden bis Tage nach der Operation. Diese Tiere zeigten meist ein eitriges Sekret in den Luftwegen. Sechs Tiere überlebten die Operation, wurden für die Nierenuntersuchungen verwendet und nach mehr als zwei Monaten getötet. Diese sechs Versuchstiere erhielten die Versuchsnummern 1 bis 6. Die Anordnung erfolgte in der zeitlichen Reihenfolge der Operationstermine (Tabelle 1).

Hund Nr.	Operationstermin
1	8.2.66
2	26.7.66
3	4.8.66
4	20.9.66
5	22.9.66
6	6.10.66

Tabelle 1 : Operationstermin und Nummerierung der 6 verwendeten Versuchstiere.

Außerdem wurde bei vier Tieren, die zwischen dem 6. und 24. postoperativen Tage starben, eine histologische Untersuchung der Nieren durchgeführt.

Alle sechs Tiere zeigten, beginnend etwa zwei Wochen nach der Operation, Hauterscheinungen in Form disseminierter, pfennig- bis markstückgroßer, rötlicher, scharf begrenzter Maculae, die leicht über das Hautniveau erhaben waren und zentral von groblamellärer Schuppung bedeckt waren. Die Schuppenherde waren teilweise serös durchtränkt und gingen mit einem weitgehenden Ausfall des Fells einher.

Um die Auswirkung der postoperativen Verhältnisse auf die Nieren festzustellen, wurden drei Kriterien herangezogen :

- 1) Der Kreatininspiegel im Serum
- 2) Eine Clearancebestimmung
- 3) Histologische Untersuchung der Nieren.

Dabei kannes sich nicht um eine vollständige Erfassung aller Nierenfunktionen handeln, sondern nur um Teile derselben.

III. Der Serumkreatininspiegel

1) Methode

Zur Messung des Kreatinins im Serum benutzte ich die an dieser Klinik geübte Methode nach POPPER, MANDEL und MAYER (32). Bei den sechs Versuchstieren wurden je drei Messungen durchgeführt und zum Vergleich sowohl Messungen bei 10 Normaltieren als auch Literaturangaben hinzugezogen. Die Messungen erfolgten, nachdem die Hunde mindestens zwei Monate die Operation überlebt hatten.

Für die statistische Bearbeitung der Meßergebnisse wurde berücksichtigt, daß die Werte des Serumkreatininspiegels sich wie eine lognormale Population verhalten (20), d. h. daß nicht die Einzelwerte, sondern die Logarithmen der Einzelwerte normal verteilt sind. Diese Tatsache fand Beachtung bei

der Berechnung des arithmetischen Mittelwertes, der Varianz der Einzelwerte σ^2 , der Standardabweichung des Mittelwertes σ_M und der Signifikanz der Differenz beider Mittelwerte zwischen den Normal- und den Versuchstieren.

2) Ergebnisse :

Die einzelnen Meßergebnisse für die Normalhunde und die Versuchstiere sowie die Mittelwerte mit ihrer Standardabweichung wurden in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Normaltiere		Versuchstiere	
Körpergewicht	Serumkreatinin (mg/100 ml)	Nr.	Serumkreatinin (mg/100 ml)
27,5	1,92	1	1,05
18,0	2,17	2	1,32
20,0	1,77	3	1,36
12,1	1,55	4	1,19
8,7	1,92	5	1,60
11,8	2,08	6	1,41
20,5	2,17	n = 6; $\bar{x} = 1,31 \pm 0,08$	
29,7	1,80		
20,1	1,70		
25,0	1,64		

n = 10; $\bar{x} = 1,86 \pm 0,07$

Tabelle 2 : Der Serumkreatininspiegel bei 10 Normaltieren und 6 Tieren mit renoportaler Anastomose.

Die Nummerierung der Versuchstiere, also der Hunde mit einer renoportalen Anastomose, erfolgte, wie auch in späteren Tabellen nach Tabelle 1. Bei der Signifikanz des Unterschiedes der Mittelwerte beider Versuchsgruppen ergab sich ein $P < 0,001$.

3) Diskussion

Zunächst fällt auf, daß für beide Mittelwerte die Absolutwerte von σ_M für positive und negative Werte gleich sind. Bei einer lognormalen Verteilung sollte man für den positiven Wert von σ_M eine andere absolute Zahlengröße als für den negativen Wert erwarten. Die Ursache hierfür ist die kleine Zahl der Versuchstiere und die nicht ausreichend genaue Meßmöglichkeit des Kreatininspiegels.

In der Literatur fand sich eine Bestätigung für den hier gefundenen mittleren Serumkreatininspiegel bei normalen Hunden (23), jedoch schwanken die Werte in der Literatur sehr, wie die Angaben anderer Autoren zeigen (9, 25).

Der Serumkreatininspiegel bei den Hunden mit venöser renoportaler Anastomose ist signifikant niedriger als bei den nicht operierten. Daraus ergibt sich, daß zum Zeitpunkt der Messungen bei den Versuchstieren durch die veränderten anatomisch-physiologischen Verhältnisse und das Operationstrauma kein so erheblicher Nierenschaden vorliegen konnte, daß der Kreatininspiegel anstieg.

Der signifikant kleinere Serumkreatininspiegel bei den Versuchstieren soll hier mit Zurückhaltung beurteilt werden, da die kleine Anzahl der zur Verfügung stehenden Tiere mit renoportaler Anastomose und die dafür relativ ungenaue Meßmöglichkeit des Serumkreatininspiegels keine ganz sichere Aussage zuläßt. Ein systematischer Fehler z. B. durch einen zu großen oder zu kleinen Leerwert, der die eine oder die andere Gruppe in bestimmter Richtung verändert hätte, scheint weniger wahrscheinlich, da z. T. sowohl Seren von Normaltieren als auch von operierten Tieren zugleich mit dem selben Leerwert gemessen wurden. Sollten sich trotzdem unsere Ergebnisse bei späteren Versuchen bestätigen, müßten wir dennoch zunächst eine Erklärung dafür offen lassen.

IV. Clearancebestimmungen im "slope" mit Chrom-51-EDTA

1) Die Substanz und ihre chemisch-physikalischen Eigenschaften.

Das Chrom-51-EDTA wurde bisher für die Nierenclearance nur 1966 von STACY und THORBURN bei Schafen verwendet (43). Die Clearance ist danach ein sicheres Maß für die glomeruläre Filtrationsrate. Die Abkürzung EDTA bedeutet Äthylen (Ethylen) -tetra-diamin-essigsäure (acetate). Strukturformel und räumliche Struktur geben Abbildung 2 wieder.

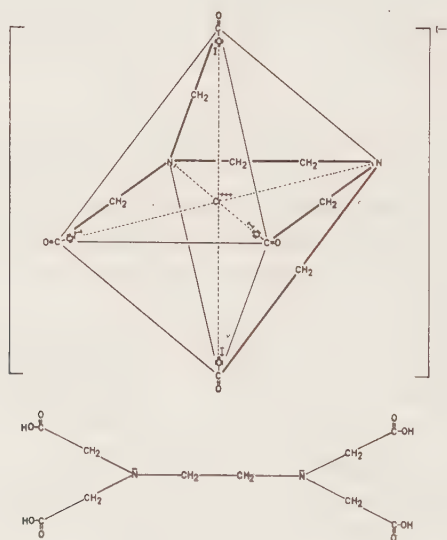


Abb. 2 : Strukturformel des EDTA und räumliche Struktur des Chelatkomplexes (Die dünnen Verbindungslinien repräsentieren keine chemischen Valenzen, sondern dienen lediglich zur räumlichen Veranschaulichung).

Chrom ist als Ion mit 6 Chelatbindungen komplex an das EDTA gebunden. Die Bindung erfolgt an die freien Elektronenpaare der beiden Stickstoff-Atome und der vier Sauerstoff-Atome der Azetatreste. EDTA liegt in Form eines Oktaeders um das zentrale Chrom-Atom und bildet einen äußerst stabilen Chelatkomplex. Diese Bindung ist fester als die Komplexbindung mit den physiologischen Ionen, so daß ein Ionenaustausch im Blut nicht zu befürchten ist. Nur ein geringer Teil des Chrom-51-EDTA soll sich nach Injektion in die Blutbahn an Plasmaproteine gebunden wiederfinden (43).

Chrom-51 ist ein reiner Gamma-Strahler von 0,32 MeV und hat eine Halbwertszeit von 27,8 Tagen. Das Isotop zerfällt unter k-Einfang in Vanadium-51, wobei nur bei 8 - 9% der Einzelzerfälle ein Gamma-Quant frei wird. Man rechnet bei Chrom-51-EDTA mit einer Haltbarkeit der ganzen Substanz, die mindestens einer Halbwertszeit des Chrom-51 entspricht. Die spezifische Aktivität beträgt etwa 30 mg EDTA pro Milli Curie.

2) Methodik der Clearancebestimmung und Versuchsanordnung.

Die Clearancebestimmung nach einmaliger Injektion und Messung des Schwundes der Substanz im Blut wird als Clearance im "slope"-Verfahren bezeichnet, im Gegensatz zu Clearance im "steady-state"-Verfahren mit Einstellung oder vorhandenem konstantem Blutspiegel und Messung der Substanzausscheidung im Urin.

Nach i. v. Injektion einer bestimmten Menge an Aktivität des Chrom-51-EDTA erfolgt ein Austausch zwischen dem intravasalen und dem extravasalen Extrazellarraum. Je schneller dieser Austausch stattfindet, desto genauer wird das Ergebnis, da dann keine ins Gewicht fallenden Konzentrationsdifferenzen zwischen den beiden Extrazellularräumen während der Clearancemessung entstehen und ein Nachschleppen des Konzentrationsausgleiches die Clearancebestimmung in unkontrollierbarer Weise beeinflusst. Der Austausch ist beim Chrom-51-EDTA viel schneller zu erwarten als beim markierten Vitamin B₁₂ und Inulin, mit dem früher die Clearanceuntersuchungen im

"slope" durchgeführt wurden, weil das EDTA ein viel kleineres Molekül ist als das Vitamin B₁₂ und das Inulin. Nach der Verteilung fällt die Aktivitätskonzentration im Blute exponentiell ab, weil aus dem Extrazellularraum das Chrom-51-EDTA durch die Niere ausgeschieden wird.

Mathematisch gesehen folgt dieser Vorgang folgender Gleichung :

$$I = I_0 e^{-kt} \quad (1)$$

Dabei ist : I die jeweilige Aktivitätskonzentration zum Zeitpunkt t

I_0 der Achsenabschnitt auf der Ordinate

k eine Konstante und zwar die pro Zeiteinheit gereinigte

$$\text{Volumenfraction} = \frac{\text{Clearance}}{\text{Volumen}}$$

Logarithmiert man nun die Gleichung (1) mit dem logarithmus naturalis, so erhält man :

$$\ln I = \ln I_0 - kt \quad (2)$$

Wie ersichtlich, ist dieses die Gleichung einer Geraden mit dem Achsenabschnitt $\ln I_0$ auf der Ordinate und der negativen Steigung k.

Für die Halbwertszeit t_h gilt :

$$I = \frac{I_0}{2} \quad (3)$$

Damit folgt aus Gleichung (1) :

$$t_h = \frac{\ln 2}{k} \quad \text{bzw.} \quad k = \frac{\ln 2}{t_h} \quad (4)$$

Wie Gleichung (2) zeigt, ergibt sich für die Clearance im "slope"-Verfahren eine Gerade, wenn die Aktivitätskonzentration auf der Ordinate logarithmisch aufgetragen wird. Die graphische Darstellung im halblogarithmischen Diagramm zeigt Abbildung 3.

Der Verlauf der Aktivitätskonzentration im Blut (Abb. 3) zeigt einen gekrümmten Anfangsteil, der in eine Gerade übergeht. Aus dem geraden Teil läßt sich direkt die Halbwertszeit der Clearance ablesen. Verlängert man die Gerade auf die Ordinate, so erhält man den Punkt $A = I_0$, die Ausgangsaktivitätskonzentration zum Zeitpunkt t_0 , die sich ergäbe, wenn sich die injizierte Aktivität sofort auf den ganzen Extrazellularraum verteilt hätte. Gibt man diese Anfangsaktivitätskonzentration A als Impulse/Minute ml Blutplasma an, so läßt sich daraus der Extrazellularraum (besser : Chrom-51-EDTA-Verteilungsraum) nach folgender Formel berechnen :

$$V_{Ex} = \frac{\text{injizierte Aktivität}}{A} \quad (5)$$

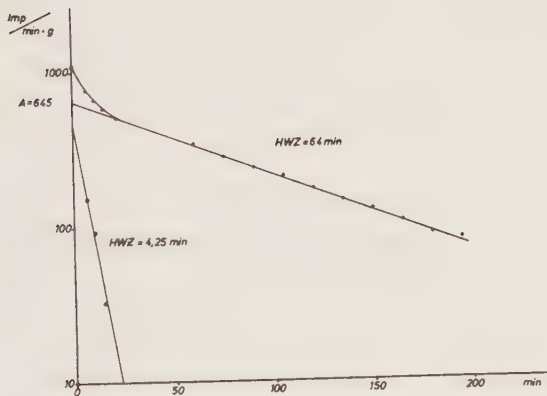


Abb. 3 : Graphische Darstellung des Abfalles der Aktivitätskonzentration im Blut (Halbwertszeit 64 min) und der Verteilung (Halbwertszeit 4,25 min). Ordinate in logarithmischem Maßstab.

Der gekrümmte Anfangsteil der Kurve in Abbildung 3 beruht darauf, daß sich hier zwei Exponentialfunktionen überlagern, nämlich die Ausscheidung der Substanz durch die Niere und die Verteilung der Substanz zwischen dem Blut und dem übrigen Extrazellularraum. Diese Verteilung läßt sich wiederum isoliert graphisch als Gerade darstellen, wenn man für die Punkte des gekrümmten Teiles die Differenz zu der auf die Ordinate verlängerten Gerade bildet und die so gewonnenen Werte wiederum im halblogarithmischen Diagramm darstellt (Abb. 3). Aus dieser Geraden läßt sich direkt graphisch die Halbwertszeit der Verteilung ablesen. Den Wert, der sich aus dem Schnittpunkt mit der Ordinate ergibt, zu A hinzugezählt, ergibt den Ordinatenanfangspunkt des gekrümmten Anteils der Kurve der Blutkonzentration.

Die Nierenclearance in ml min^{-1} ergibt sich aus der Multiplikation der Steigung k aus Gleichung (4) mit dem Extrazellularraum aus der Gleichung (5) :

$$\text{Clear.} = k V_{\text{Ex}} = \frac{\ln 2}{t_h} V_{\text{Ex}} \quad (6)$$

Im einzelnen wurde so vorgegangen, daß vor und nach der i.v. Injektion des Chrom-51-EDTA die Aktivität der Injektionsspritze gemessen wurde, wobei die Differenz die gesamte injizierte Aktivität ergab. Injiziert wurden 80 - 90 Mikro Curie des Chrom-51-EDTA. Diese Menge liegt unter der Freigrenze für Chrom-51 und unter der toxischen Dosis des EDTA. Die Entnahme der Blutprobe erfolgte in den ersten 20 Minuten in 5-minütigem Abstand, später in 15-minütigem Abstand bis zu einer Zeit von 195 Minuten. Die Blutproben wurden auf ein Milligramm genau gewogen und die Aktivität einschließlich eines Leerwertes in 1/100 Minuten pro 1000 Impulse gemessen. Jede Probe wurde dreimal gemessen. Daraus ließen sich für die einzelnen Zeitpunkte die Aktivitätskonzentrationen als $\text{Impulse min.}^{-1} \text{g}_{\text{Blut}}^{-1}$ errechnen, die direkt das in Abbildung 3 gezeigte Diagramm ergaben.

Die Ausgangsaktivitätskonzentration A wurde mit Hilfe des jeweiligen spezifischen Gewichtes des Blutes (20) auf $\text{Imp. min.}^{-1} \text{ml}^{-1}_{\text{Blut}}$ und weiter unter Verwendung des Plasmatokrites auf $\text{Imp. min.}^{-1} \text{ml}^{-1}_{\text{Plasma}}$ umgerechnet. Daraus ergaben sich nach Gleichung (5) und Gleichung (6) der Verteilungsraum des Chrom-51-EDTA und die Nierenclearance. Hämatokrit und Plasmatokrit wurden in einer Mikromethode mit heparisierten Glaskapillaren gemessen, die 15 Minuten bei 18 000 g zentrifugiert wurden.

Die Messungen wurden bei den sechs Versuchstieren und drei gesunden Hunden durchgeführt. Ein viertes "Normaltier" verstarb während des Versuches an einer vorher nicht offensichtlichen Gehirnstaupe (Befund der Veterinärklinik der Universität Gießen). Die für die Nierenclearance maßgebliche Gerade wurde einerseits graphisch dargestellt, andererseits mit Hilfe eines speziellen Programms elektronisch auf einer Zuse Z 22 des Rechenzentrums der Universität Marburg berechnet. Das Ergebnis erschien in Form der Gleichung (2), woraus Achsenabschnitt A und die Steigung k direkt abgelesen werden konnten. Die Differenz zwischen den Ergebnissen der graphischen Darstellung und der mathematischen Berechnung mit Hilfe des Elektronenrechners wurden in Prozent angegeben.

Zur Berechnung der Signifikanz des Unterschiedes zwischen den Mittelwerten der Nierenausscheidung bei gesunden und operierten Tieren wurde die Steigung k benutzt.

3) Ergebnisse

Die wichtigsten Einzelergebnisse wurden nach mathematischer Auswertung in Tabelle 3 zusammengefaßt. Die Nummerierung folgt wiederum Tabelle 1. Die drei Vergleichstiere erhielten die römischen Ziffern I bis III.

In der Tabelle 3 fällt auf, daß sich der Plasmatokrit (Pltkr.) und der Hämatokrit (Htkr.) nicht zu 100 % ergänzen. Die Differenz entstand durch einen Leukozytenanteil.

Hund Nr.	Körper- gew. (kg)	Htkr. %	Pltkr. %	V _{Ex} (ml)	V _{Ex} (ml/kg)	t _h der Clear. (min)	Clear. (ml/min/kg)	t _h der Verteil. (min)
1	28,0	43	55	6458	231	61,8	2,586	$3\frac{1}{2}$
2	26,2	47	52	5333	204	50,8	2,779	$4\frac{3}{4}$
3	34,0	41	58	8369	246	72,0	2,370	$3\frac{1}{4}$
4	26,8	36,5	62,5	8642	323	63,3	3,530	$7\frac{1}{2}$
5	22,8	45,5	53,5	4654	204	64,6	2,189	5
6	23,7	38,5	61	6978	294	68,7	2,970	$6\frac{1}{4}$
mittlere Werte :					250	62,8	2,737	$4\frac{3}{4}$
I	26,7	48	48	4666	175	42,1	2,876	$4\frac{1}{2}$
II	29,0	48	50	6359	219	46,2	3,290	$10\frac{1}{2}$
III	30,0	49	50	9841	328	52,3	4,347	$7\frac{1}{2}$
mittlere Werte :					241	46,5	3,304	$6\frac{3}{4}$

Tab. 3 :

Ergebnisse der Clearancebestimmungen

Da nur k normalverteilt ist, wurde die mittlere Halbwertszeit aus dem Mittel der Konstanten k errechnet.

Vergleicht man die beiden Gruppen der gesunden und der operierten Tiere miteinander, so erkennt man, daß bei nicht unterschiedlichem Verteilungsraum des Chrom-51-EDTA die Halbwertszeiten der Clearance und die Clearance selbst deutliche Unterschiede aufweisen. Berechnet man für die Steigung k aus Gleichung (4), die der Clearance direkt proportional ist, die Signifikanz des Unterschiedes der Mittelwerte beider Versuchsgruppen, so ergibt sich ein P, das kleiner ist als 0,01. Das bedeutet eine deutliche

Einschränkung der Nierenclearance bei den operierten Tieren. Für die Clearance in ml pro kg Körpergewicht ergab sich bei der gleichen Berechnung ein P von 0,1.

Für die Durchmischung zwischen dem Blut und demübrigen Extrazellularräum ließ sich eine mittlere Halbwertszeit von $5\frac{3}{4}$ Minuten feststellen. Beim Vergleich zwischen der mathematischen Berechnung und der graphischen Darstellung zeigte sich für die Steigung k ein mittlerer Fehler von 2,3 %, mit den Extremwerten von 0,45 % und 5,8 % und für A bzw I_0 ein mittlerer Fehler von 2,5 % mit den Extremen zwischen 0,4 % und 6,5 %.

Der Hämatokrit der operierten Tiere lag deutlich niedriger als der der gesunden Tiere und zeigte im statistischen Unterschied zwischen den Mittelwerten ein P kleiner als 0,05. Um diesen Befund abzuklären, wurden zu einem späteren Zeitpunkt ergänzende Untersuchungen angestellt (Abschnitt 4).

Der Extrazellularraum beider Versuchsgruppen war nicht unterschieden. Für die Signifikanz des Unterschiedes der Mittelwerte war P etwa 0,8.

4) Blutuntersuchungen bei den operierten Tieren.

Einige Wochen nach der für die Clearancemessungen vorgenommenen Hämatokritbestimmungen wurden bei den operierten Tieren der Hämatokrit nach der oben erwähnten Methode und der Hämoglobingehalt nach der Cyanhämglobinmethode (7) neu bestimmt, sowie eine Auszählung der Erythrozyten, Leukozyten und eines Differentialblutbildes angeschlossen. Die Ergebnisse der Blutuntersuchungen zeigt Tabelle 4.

Bei diesen Untersuchungen lagen Hämatokrit, Hämoglobin und Erythrozytenzahl im Bereich der Norm (37). Hund 4 hatte eine besonders hohe Leukozytenzahl, weil zum Zeitpunkt der Untersuchung an beiden Hinterläufen Erysipele bestanden.

Hund Nr.	Htkr.	Hb $\frac{g}{100ml}$	Ery (Mill.)	Leuko.	Segm. Stab.	Lymph.	Mono.	Eo.
(Norm- werte)	38-53	10-20	5, 6-6, 8	7-11400	42 - 77	9-50	1-6	0-14
1	47, 9	15, 48	6, 40	8200	37 1	46	6	10
2	50, 1	15, 84	5, 86	10200	55 6	26	8	5
3	48, 8	15, 48	6, 04	9300	70 10	12	3	4
4	45, 8	14, 04	5, 36	21000	76 5	10	5	4
5	48, 6	15, 12	5, 83	14100	61 9	17	6	7
6	49, 6	15, 12	5, 36	14100	61 10	17	7	3

Tab. 4 : Blutuntersuchungen bei den operierten Tieren (Normwerte nach (37).)

5) Diskussion

Die Chrom-51-EDTA-Clearance, Ausdruck des Glomerulumfiltrats, ist bei den Tieren mit venöser renoportaler Anastomose deutlich eingeschränkt. Für die statistische Berechnung dieser Clearanceunterschiede wurde die Steigung k aus Gleichung (4) herangezogen, weil bei der Berechnung der Clearance für die Umrechnung von A bzw. I_0 das spezifische Gewicht des Blutes und der Plasmatokrit benutzt wurden, beides Größen, die mit einem zusätzlichen Fehler behaftet sind. Die Heranziehung von k als direkt sich aus den Messungen ergebende Größe lag daher auf der Hand. Diese Größe ist nach Gleichung (6) der Clearance direkt proportional und damit ebenso ein Maß für die glomeruläre Filtrationsrate. Daß sich bereits bei der geringen Anzahl von Vergleichstieren ein signifikanter Unterschied in der Nierenclearance ergab, spricht für die Exaktheit der Bestimmungen mit dem Chrom-51-EDTA. Wie genau diese Bestimmungen sind, geht weiter aus der geringen graphischen Streuung der Meßpunkte hervor, wie sie in Abbildung 3 in einem repräsentativen Beispiel zu sehen ist. Für die Clearance ($ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$) ergab sich

bei der Signifikanz des Unterschiedes der Mittelwerte beider Versuchsgruppen ein P von 0,1. Eine zeitliche Abhängigkeit der Clearanceeinschränkung vom Operationstermin konnte nicht festgestellt werden.

Um in Zukunft bei der Umrechnung der Anfangskonzentrationen A von Gramm Blut auf Milliliter Plasma den Fehler relativ klein zu halten, wäre folgender Weg möglich : Während der Clearancemessung wird zu einem bestimmten Zeitpunkt eine größere Blutprobe entnommen. Dieser entnimmt man eine Vollblutprobe, bestimmt deren Gewicht und mißt die Aktivität. Nach Zentrifugieren des übrigen Blutes pipettiert man möglichst genau ein Milliliter Plasma ab und mißt dessen Aktivität ebenfalls. Aus den Ergebnissen läßt sich ein direkter Umrechnungsfaktor von Gramm Blut auf Milliliter Plasma leicht errechnen. Die Genauigkeit des Faktors hängt vom exakten Pipettieren des Plasmas ab.

Vergleicht man die Meßergebnisse für die Clearance mit Literaturangaben, so liegen diese z. B. gegenüber den glomerulären Filtrationsraten bei BETTGE (9) niedriger, auch bei den gesunden Vergleichstieren. Allerdings liegen die Werte der gesunden Tiere noch im von Bettge angegebenen Normbereich. Eine Reihe von Literaturangaben war mit unseren Ergebnissen nicht vergleichbar, da weder das Körpergewicht der Tiere noch eine auf diese Größe bezogene Clearance angegeben war.

Die mittlere Halbwertszeit der Verteilung betrug $5\frac{3}{4}$ Minuten und liegt damit erheblich unter der von Inulin und Vitamin B₁₂ (3). Es sind daher mit dem Chrom-51-EDTA sehr viel genauere Clearancebestimmungen möglich, da, wie vorher gesagt wurde, ein Nachschleppen des Konzentrationsausgleiches keinen so bedeutenden Fehler mehr darstellt. Die Verteilung ist auch sehr viel schneller abgeschlossen als bei den anderen oben genannten Substanzen. Man rechnet, daß nach der zehnfachen Halbwertszeit die Verteilung abgeschlossen ist. Da erst nach Beendigung der Verteilung mit der eigentlichen Clearancebestimmung begonnen werden kann, ergäbe sich für Chrom-51-EDTA ein Beginn der Blutprobenentnahme für die Clearancemessung von etwa einer Stunde

nach i. v. Injektion. Für Vitamin B₁₂ läge die entsprechende Zeit bei etwa 4 Stunden (3), und auch für Inulin liegt die Zeit in dieser Größenordnung.

Bei der graphischen Darstellung und der mathematischen Berechnung der Steigung k und der Ausgangsaktivitätskonzentration A ergaben sich für die Differenzen mittlere Fehler von 2,3 % bzw. 2,5 %. Das besagt, daß bei der geringen Streuung der Meßpunkte die graphische Darstellung dieser Größen eine hinreichend genaue Bestimmung ergibt.

Die bei den Clearancebestimmungen signifikant geringen Hämatokritwerte der operierten gegenüber den normalen Hunden ließen zunächst eine Anämie möglich erscheinen, zumal zum Teil auch gesunde und operierte Tiere zugleich gemessen wurden. Die späteren Nachuntersuchungen konnten diesen Befund jedoch nicht bestätigen.

Erythrozytenzahl und Hämoglobingehalt hängen beim Hund sehr von der Tierhaltung und Ernährung ab, wodurch die großen Schwankungsbreiten der Normwerte erklärlich werden. Bei einer Diät, die die für die Erythropoese nötigen Nahrungsstoffe berücksichtigt, soll sich ein Hämoglobingehalt von ziemlich genau 18 g pro 100 ml Blut einstellen (37). Entweder hatten also die Tiere zum Zeitpunkt der ersten Messungen tatsächlich eine relativ geringe Erythrozytenzahl z. B. durch mangelhafte Ernährung, oder die Hämatokritbestimmung ist mit einem zu großen Meßfehler behaftet.

V. Sektion der Versuchstiere und Harnbefunde.

Nach Abschluß der Versuche wurden die sechs operierten Tiere mit einer intravenösen Injektion eines Barbiturats getötet und zur Entnahme von histologischen Proben sofort geöffnet. Die Überlebensdauer vom Zeitpunkt der Operation bis zur Sektion ist aus Tabelle 5 ersichtlich.

Die Tabelle zeigt weiterhin das vor der Sektion gemessene Körpergewicht im Vergleich zum Körpergewicht, daß im Durchschnitt sechs Wochen vor der Sektion bei den Clearancemessungen bestimmt wurde.

Hund Nr.	postoperat. Überlebens- zeit (Tage)	Körpergewicht		Stauungen d. Bauchvenen	Erweiter. d. Nieren- kapselvenen	Anasto- mose offen ?
		bei Sektion	bei Clear. best.			
1	308	28, 5	28, 0	++	+++	nein
2	140	26, 8	26, 2	+	+	ja
3	131	33, 5	34, 0	+	+	ja
4	62	29, 0	26, 8	+	wenig	ja
5	82	21, 5	22, 8	+	wenig	ja
6	68	23, 5	23, 7	+	wenig	ja

Tab. 5 : Zusammenfassung einiger Befunde bei der Sektion.

Der erste bei der Obduktion ins Auge fallende Befund waren weitgehende Verwachsungen der Peritonealoberflächen von Darm und Netz mit den übrigen Organen der Bauchhöhle. Besonders stark waren diese Verwachsungen bei Hund 1, so daß eine Freilegung des Nierenhilus nur mit größter Mühe gelang.

Bei Hund 1 waren weiterhin die Anastomose und der in die Pfortader eingepflanzte Teil der V. cava verschlossen. Die Pfortader war im Anastomosebereich eingeeengt, schien aber durchgängig. Bei den übrigen Hunden waren die Gefäßanastomosen gut verheilt und weit offen. Ein Beispiel wurde in Abbildung 1 gezeigt.

Die Nierenoberfläche zeigte zum Teil prall gefüllte, geschlängelte Nierenkapselvenen, die bei Hund 1 etwa 2 - 3 mm Durchmesser aufwiesen, bei den übrigen Tieren sehr viel weniger auffällig waren. Im übrigen war die Nierenoberfläche glatt und spiegelnd. Außer der Schwellung der Kapselvenen waren keine anderen Abflüsse des Nierenvenenblutes als über die Anastomose sichtbar. Die Nierenkonsistenz war elastisch fest. Ob die Niere von Hund 1 eine feste Konsistenz aufwies, konnte nicht mehr entschieden werden.

Milzkonsistenz und -oberfläche waren unauffällig, die Größe entsprechend der Blutspeicherfunktion unterschiedlich.

Während der Sektion wurde die Harnblase punktiert, um Harn für weitere Untersuchungen zu gewinnen. Hund 3 und Hund 4 hatten keinen Blasenurin.

Die Harnuntersuchungen umfaßten eine Prüfung auf Eiweißgehalt und eine quantitative Auszählung in der Fuchs-Rosenthal-Zählkammer. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 6.

Hund Nr.	Eiweiß (mg/100ml)	Leukozyten (pro mm ³)	Erythrozyten (pro mm ³)	Bakterien	Epithelien
1	Spur	massenhaft	640	+++	+
2	100	Ø	10	Ø	Ø
5	300	10	10	Ø	Ø
6	30	20	Ø	Ø	Ø

Tab. 6 : Urinbefunde bei vier der operierten Versuchstiere.

Bei der Eiweißuntersuchung wurde eine quantitative Schätzung mit Albustix der Firma Merck vorgenommen. Die qualitativen Untersuchungen mit Sulfosalizylsäure und 3%-iger Essigsäure waren bei allen untersuchten Tieren positiv. Die Untersuchung mit den Albustixstreifen ergab besonders hohen Eiweißgehalt bei Hund 2 und Hund 5.

Die Auszählung in der Zählkammer zeigte für Hund 1 massenhaft Leukozyten und Bakterien und hohe Werte für die Erythrozytenzahl und Epithelien. Die übrigen Befunde lagen im Bereich der Norm oder waren negativ.

VI. Histologische Befunde

1) Material und Methoden

Außer den Versuchshunden überlebten vier Tiere die Operation zwischen 6 und 24 Tagen. Davon zeigten bei der Sektion drei Hunde eitriges Sekret in den Luftwegen der Lungen. Ein Hund starb an einer eitrigem Infektion der Operationswunde. Die Gefäßanastomosen waren bei allen vier Tieren intakt. Von diesen Tieren wurden von beiden Nieren histologische Präparate untersucht. Da die Hunde postoperativ keiner ständigen Kontrolle unterlagen, konnten die histologischen Proben erst einige Zeit post exitum entnommen werden. Zur endgültigen Abklärung der Todesursache wurden bei einem Hunde zusätzlich Milz und Lunge einer histologischen Untersuchung unterzogen.

Bei den sechs Versuchstieren vergingen zwischen eingetretenem Herzstillstand und der Entnahme von Exzisionskeilen aus den Nieren nicht mehr als 1 bis 2 Minuten. Außerdem wurden von den übrigen Organen des Pfortadersystems Proben entnommen, von denen hier die Milz näher berücksichtigt werden soll.

Die histologischen Präparate wurden über mehrere Tage in 4%-iger Formaldehydlösung fixiert. Es wurden Gefrierschnitte mit Sudan nach DADDI gefärbt (35). Weiterhin wurde in Paraffin eingebettetes Material in 5 Mikrometer Stärke geschnitten und nach der Entparaffinierung folgenden Färbungen unterworfen : Hämatoxilin-Eosinfärbung, Trichrom-Färbung nach MASSON (35) und die PAS-Färbung (31). Bei der Milz wurde auf die Sudanfärbung verzichtet.

2) Ergebnisse

a) Ergebnisse von vier postoperativ verstorbenen Hunden

Die Präparate der vier postoperativ verstorbenen Tiere zeigten alle eine deutliche Autolyse. Eine genaue Beurteilung des Tubulus - epithels war somit nicht

möglich. Trotzdem konnten wir einige interessante Feststellungen treffen, die in Tabelle 7 zusammengefaßt werden.

	Postoperative Überlebens- dauer (Tage)	Eiweißaus- schwitzung in die Bow- mansche Kapsel mit Schrumpfung d. Glomerula	Verdickung der Glom.- schlingen u. der Bowman- schen Kapsel (2 bis 3 Zell- schichten)
Hund A	6		+
Hund B	11	+	+
Hund C	14	(+)	
Hund D	24	+	+

	Erweiterung der Lichtun- gen der Tub. contorti	Verfettung in den Mark- strahlen	Eiweißaus- schwitzun- gen in den Sammel- rohren	Blutstauung in dem inter- tubulären Interstitium
Hund A		++	+++	(+)
Hund B	+	+	+	(+)
Hund C	+	+		
Hund D	(+)		+	

Tab. 7 : Histologische Befunde von vier Hunden, die postoperativ zwischen 6 und 24 Tagen überlebten.

In der Tabelle wurden die Hunde nach ihrer Überlebenszeit geordnet. Im einzelnen zeigte sich, daß die Blutstauung im Interstitium sehr gering und kaum als pathologisch zu bewerten war. Bei zwei Hunden waren vereinzelt die Schnittflächen der Glomerula auf etwa ein Viertel ihrer ursprünglichen

Querschnittsfläche geschrumpft und der freie Raum in der Bowmanschen Kapsel war mit Eiweißausschwitzungen gefüllt. Geringfügig war auch die Verdickung der Glomerulumschlingen und der Bowmanschen Kapsel auf 2 bis 3 Zellschichten bei drei Hunden.

Im Gegensatz zu den relativ geringfügigen pathologischen Befunden der Nierenkörperchen, zeigten sich am Tubulussystem deutliche Veränderungen. Mit zunehmender Überlebensdauer waren die Tubuli contorti deutlich erweitert. Eine abnehmende Tendenz mit längerer postoperativer Lebensdauer fand sich umgekehrt bei der Verfettung der Tubulusendothelien und bei den hyalinen Eiweißausschwitzungen in den Sammelrohren. Bei Hund A erschien durch die große Zahl der Eiweißausschwitzungen in den Sammelrohren die Niere völlig verstopft. Die Lipoidablagerungen fanden sich in den Tubulusepithelien der Henleschen Schleife II. Ordnung. Teilweise erschienen die Glomerula vom Sudanfarbstoff wie mit Blütenstaub fein bestäubt. Dieser Erscheinung wurde jedoch keine pathologische Bedeutung beigemessen (1, 11).

Bei Hund B wurde die Diagnose der Todesursache zusätzlich histologisch durch die Feststellung einer Pneumonie im Stadium der gelben Hepatisation, einer eitrigen Pneumonie und multipler Milzinfarkte gesichert.

b) Ergebnisse bei den sechs Versuchstieren.

Eine übersichtliche Zusammenfassung der histologischen Befunde zeigt Tabelle 8.

Alle Nierenkörperchen zeigten eine ganz geringe Verdickung der Bowmanschen Kapsel und eine damit einhergehende Verdickung der Glomerulumschlingen. Am deutlichsten war dieser Befund bei Hund 1. Eiweißausschwitzungen in die Bowmansche Kapsel waren nur bei Hund 1 und Hund 6 festzustellen.

Hund Nr.	Eiweißaus- schwitzen- gen der Glom.	Verdickung der Bowm. Kapsel u. d. Glom. schlingen	Erwei- terung d. Tubulus- lumina	Verfet- tung d. Mark- strahlen	Blutstau- ung im Intersti- tium	Trübe Schwel- lungen u. hya- lino- trop- fische Entmi- schung	Vermehr- ter Ery- throzyten- gehalt
1	+	++	+	+	(+)	+	
2		+	(+)	++		+	+
3		+	+	+		+	
4		(+)		+		+	
5		+	+			(+)	+
6	(+)	+	(+)	++		(+)	

Tabelle 8 : Histologische Ergebnisse der sechs Versuchstiere.
Die Bezeichnung der pathologischen Befunde ent-
sprechen Tabelle 7.

Alle Nierenkörperchen zeigten eine ganz geringe Verdickung der Bowman-
schen Kapsel und eine damit einhergehende Verdickung der Glomerulum-
schlingen. Am deutlichsten war dieser Befund bei Hund 1. Eiweißausschwi-
tzen in die Bowmansche Kapsel waren nur bei Hund 1 und Hund 6 festzu-
stellen.

Da die histologischen Proben direkt post mortem fixiert werden konnten,
waren eventuelle Veränderungen an den Tubuluslumina eindeutig zu beurtei-
len. Die Tubuluslumina waren nur bei drei Tieren, Hund 1, 3 und 5, sicher
erweitert. Hingegen zeigten bis auf Hund 5 alle Tiere eine Verfettung in den
Tubulusepithelzellen der Markstrahlen. Eine trübe Schwellung und hyalin-
tropfische Eiweißspeicherung in den Tubulusepithelzellen war bei allen Tieren
vorhanden, jedoch bei Hund 5 und 6 weniger ausgeprägt. Eine Blutstauung
des Interstitiums zeigte sich nur bei Hund 1 in sehr geringem Ausmaß.

Außer den in der Tabelle festgehaltenen Befunden zeigten Hund 3 und Hund 5 eine ascendierende Pyelonephritis mit Ausbildung einzelner kleiner Abszesse in der Rindenmarkgrenze.

Bei allen in Tabelle 8 aufgeführten Tieren außer Hund 1 fanden sich zusätzlich in einigen Tubulusepithelzellen gelblich-bräunliche Pigmente, die mit einer Eisenfärbung nicht anfärbbar waren.

Die Präparate der Milz zeigten auffallend geringe Befunde. Eine einer Stauungsinduration entsprechende Vermehrung des Bindegewebes konnte nicht festgestellt werden.

3) Diskussion

Aufgrund der postoperativen Verhältnisse und der Operationstechnik waren für die histologischen Befunde sowohl eine Blutstauung als auch Schäden zu erwarten, die durch die Unterbrechung der Nierendurchblutung während der Operation entstand. Im Gegensatz hierzu stand die auch bei Hund 1 nicht als pathologisch zu bewertende Blutstauung. Bei Hund 1 war die Anastomose völlig verschlossen und dennoch nicht das histologische Bild einer Stauungsniere vorhanden. Die Eiweißausschwitzungen in die Bowmansche Kapsel zusammen mit dem Eiweiß in den Sammelrohren und der hyalintropfigen Eiweißspeicherung in den Tubulusepithelzellen, die einem nephritischen Syndrom ähnlich sehen, sind Ausdruck einer geringgradigen Hypoxie der Nieren.

Die Verdickung der Bowmanschen Kapsel und die damit einhergehende Verdickung der Glomerulumschlingen waren so dezent (2 bis 3 Zellschichten), daß ihnen keine pathologische Bedeutung zugewiesen wurde.

Die Erweiterung der Tubuluslumina soll Ausdruck eines akuten Nierenversagens sein (12; 13; 14; 15). Diese Deutung wäre zwar bei den vier postoperativ verstorbenen Tieren möglich, nicht aber bei den Versuchstieren, die bis zum Zeitpunkt der Sektion keine Anzeichen eines akuten Nierenversagens zeigten.

Die bei fast allen Tieren vorhandene Verfettung in den Markstrahlen, den für eine hypoxische Schädigung empfindlichsten Tubulusanteil, weist ebenfalls auf eine mangelnde Sauerstoffversorgung hin. Die in der zeitlichen Reihenfolge abnehmende Tendenz der Verfettung der Tubulusepithelzellen bei den postoperativ verstorbenen Tieren deutet eine Restitution der zunächst postoperativ geschädigten Niere an. Es muß offen bleiben, ob die Tubulusepithelverfettung bei den sechs Versuchstieren ein Rstzustand des Operationstraumas oder Zeichen eines Nierenschadens durch die veränderten anatomischen Verhältnisse darstellt.

Abnehmende oder zunehmende Tendenzen in der Ausprägung der pathologischen Befunde in Abhängigkeit vom Operationstermin konnten bei den Hunden 1 bis 6 im Gegensatz zu den postoperativ bald verstorbenen Tieren nicht festgestellt werden.

Die histologische Diagnose einer Stauungsmilz beim Hund ist schwer. Der festgestellte vermehrte oder verminderte Erythrozytengehalt kann in erster Linie beim Hund eine Speicherung oder Entspeicherung von Blut bedeuten. Gegen eine stärkere Blutstauung der Milz spricht, daß eine Bindegewebsvermehrung nicht auffiel.

VII. Zusammenfassende Diskussion der Nierenuntersuchungen und der Operationsmethode

Im postoperativen Verlauf waren die überlebenden Tiere relativ unauffällig. Die Venenstauung der Hinterläufe ist ein durch die Unterbindung der V.cava zu erwartender Befund. Die Hauterscheinungen, disseminierte Ekzeme, sind ein bei Hunden häufiger Befund (37) und können Ausdruck einer Nierenschädigung sein, andererseits lassen sich pathologische Zusammenhänge mit dem Wurmbefall nicht ausschließen. Mit Ekzemen und Wurmbefall einhergehende Blutveränderungen konnten nicht nachgewiesen werden.

Bei der Betrachtung der Nierenuntersuchungen bedarf Hund 1 einer gesonderten Erörterung, da hier der Sektionsbefund einen Verschuß der Anastomose zeigte. Der Verschuß kam mit Sicherheit langsam zustande, wohl durch Vernarbung der besonders ausgeprägten Peritonealverwachsungen und Thrombose, da sonst der Tod des Tieres die Folge gewesen wäre. Serumkreatininspiegel und Clearance zeigen keine von den übrigen operierten Versuchstieren unterschiedliche Werte, im Gegensatz zu den histologischen Befunden. Das Ereignis des Anastomosenverschlusses liegt daher zeitlich wahrscheinlich zwischen diesen Untersuchungen. Der Urinbefund deckte zusätzlich eine Cystitis auf.

Die Tatsache, daß das gesamte Nierenvenenblut bei diesem Hund über Kollateral-kreisläufe abfließen konnte, macht diesen Hund besonders interessant im Hinblick auf das Ziel der renoportalen Anastomosierung, einen renalen Hochdruck zu verhindern. Trotz sorgfältiger Operation konnte also das gesamte Nierenvenenblut unter Umgehung der Leberpassage abfließen. Damit wird der Abbau des blutdrucksteigernden Prinzips in der Leber verhindert. Möglicherweise erklärt ein mehr oder weniger in der Ausbildung solcher Kollateral-kreisläufe die bei den Autoren so unterschiedlichen Ergebnisse in Hinblick auf eine Blutdrucksenkung.

Bei den übrigen operierten Versuchstieren ließen sich aus der Messung des Kreatininspiegels keine Schlüsse auf die Nierenfunktion ziehen. Dagegen war die Nierenclearance, gemessen mit der sehr empfindlichen Methode des Chrom-51-EDTA-Clearance, deutlich eingeschränkt. Sie ergab eine durchschnittliche Einschränkung der Clearance der operierten Tiere gegenüber gesunden von 17 Prozent. Die Histologie zeigte eine leichte Hypoxie der Nieren. Im gleichen Sinne ist die Eiweißausscheidung im Urin zu bewerten. Die leichte Hypoxie der Nieren ist zum Teil vielleicht durch das Anheben des Druckes in den Nierenvenen postoperativ bedingt. Auch leichter Zug am Nierenhilus, wie er durch die postoperativen Verwachsungen in diesem Gebiet wahrscheinlich ist, kann die histologischen Befunde erklären.

Daß bei den operierten Tieren keine Ödeme auftraten, ist nicht weiter verwunderlich, da solche beim Hund viel seltener auftreten sollen als beim Menschen, weil die geschädigte Hundeniere eine relativ größere Salzausscheidung zeigt als die entsprechende menschliche Niere (10).

Bei den histologischen Befunden und der Einschränkung der Nierenfunktion ließ sich eine Auswirkung des Operationstraumas nicht ausschließen. Es wäre daher wünschenswert, bei Wiederholung solcher Versuche eine Behinderung der Nierendurchblutung während der Operation zu vermeiden. Eine Möglichkeit dazu böte folgendes Vorgehen: Distal der Nierenvenen wird die V. cava durchtrennt, wobei in den proximalen Venenstumpf ein Schlauch als vorübergehender Blutgefäßersatz eingebunden wird. Nach Durchtrennung der V. cava herzwärts von den Nierenvenen wird das andere Ende des Schlauches in den herznahen Stumpf der V. cava eingebunden. So fließt das Nierenvenenblut während der Operation weiterhin bis zur Entfernung des Schlauches in die V. cava, und die Herstellung der Gefäßanastomose kann ohne Eile vorgenommen werden. Bei weiteren Versuchen ergäbe ein Belassen des Schlauches die Möglichkeit durch Öffnen und Schließen des Schlauchdurchflusses einen direkten Nachweis des Abbaus eines blutdrucksteigernden Prinzips in der Leber nachzuweisen.

VIII. Zusammenfassung

Die Untersuchungen dieser Arbeit galten der Nierenfunktion nach einer venösen renoportalen Anastomose. Es wurden sechs Versuchstiere verwendet, die bis zur Sektion die Operation zwischen 62 und 308 Tagen überlebt hatten.

Messungen des Serumkreatininspiegels ließen keinen Schluß auf eine eingeschränkte Nierenfunktion zu. Dagegen ergab eine neue Methode der Nierenclearancebestimmung mit radioaktivem Chrom-51-EDTA eine deutliche Einschränkung des glomerulären Filtrates von 17 % gegenüber Vergleichstieren.

Bei der Sektion zeigte ein Hund einen völligen Verschluß der Anastomose, wobei sämtliches Venenblut der Nieren über Umgehungskreisläufe zum Herzen gelangte. Bei den übrigen Versuchstieren waren die Anastomosen gut durchgängig.

Histologische Untersuchungen zeigten Befunde einer leichten hypoxischen Schädigung der Nieren.

Literaturverzeichnis

- 1) Allgöwer, M. u. Siegrist, J. : Verbrennungen. Springer Verlag 1957
- 2) Aoki, S.: Normotensive Condition Resumed By Renoportal Venous Shunt
In Experimental Renal Hypertensive Dogs. Jap. Circ. J., 26, 455, (1962).
(zitiert nach Najafi und Emmermann).
- 3) Aurell, M.: Estimating Glomerular Filtration Rate. Lancet 2, (1965), 188.
- 4) Balint, P., Chatel, R. u. Fekete, A.: Nierenfunktion nach temporärer
Abklemmung der Arteria renalis. Naunyn-Schmiedebergs Arch.f. Exper.
Pathol. u. Pharm. 251, 62, (1965).
- 5) Bargmann, W.: Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen.
G. Thieme Verlag 1959.
- 6) Baumann, K., Oelert, H., Rumrich, G. u. Ullrich, K.J.: Ist Inulin zur
Messung des Glomerulumfiltrates beim Warmblüter geeignet ? Pflügers
Arch. 282, 238, (1965).
- 7) Betke, K. u. Savelsberg, W.: Stufenphotometrische Hämoglobinbestimmung
mittels Cyanhämoglobin. Bio. Z. 320, 431, (1950).
- 8) Benninghoff, A.: Lehrbuch der Anatomie des Menschen. Zweiter Band.
Urban u. Schwarzenberg Verlag 1952.
- 9) Bettge, S. u. Krekel, H.: Vergleichende Untersuchungen der Inulin-,
sowie der exogenen und endogenen Kreatinin-Clearance zur Bestimmung
des Glomerulus-Filtrates beim Hund. Ärztliche Forschung 18. Jhrg.
Heft 11, 568, (1964).
- 10) Bland, J.A.: Clinical Metabolism Of Body Water And Electrolytes.
W.B. Saunders Company 1963.
- 11) Blüthgen, H.: Beitrag zur Pathologie der Verbrennungen. Frkf. Z.f.
Pathol. 58, 85, (1944).
- 12) Bohle, A., Brun, C. u. Jahnecke, J.: Über vergleichende Untersuchungen
an Nierenfunktionszylindern bei normaler Nierenfunktion und bei akutem
Nierenversagen. Kli. Wo. 1963, 371.
- 13) Bohle, A., Herfarth, Ch. u. Krecke, H.-J.: Beitrag zur Morphologie
der Niere beim akuten Nierenversagen. Kli. Wo. 1960, 152.

- 14) Bohle, A., Jahnecke, J. u. Kommerell, B.: Beitrag zur Struktur des Nephron. Vergleichende Untersuchungen an autoptisch und bioptisch gewonnenen Nierengewebe. Kli. Wo. 1962, 227.
- 15) Bohle, A., Treblin, H., Jahnecke, J. u. Lung, Th.: Beitrag zur Frage nach den Beziehungen zwischen der Weite der Harnkanälchenlichtungen und der Breite des Interstitiums beim akuten Nierenversagen. Kli. Wo. 1962, 575.
- 16) Carrasquer, G. and Baldwin, A.L.: Effect Of Uretral Stop Flow On Renal Tissue Creatinine, PAH, K And ^pIn Dogs. Amer.J. Physiol. 209, 1001, (1965).
- 17) Chamberlain, M.J., Browse, N.L., Gilson, D.G. and Gleeson, J.A.: Angiotensin And Reno-Portal Anastomosis. Brit.med.J., 2, (1964), 1507.
- 18) Child, C.G. and Glenn, F.: Effect Of Passing Renal Blood Trough Liver In Dogs With Experimental Hypertension. Arch.Surg. 36, 376, (1938). (zitiert nach Najafi u. Emmermann).
- 19) Emmermann, H. u. Brunner, L.: Venöse, renoportale Anastomose an Hunden mit Goldblattnieren. Langenbecks Archiv f. kl. Chir. 316, 617, (1966).
- 20) Geigy (Baseler Firma) :Wissenschaftliche Tabellen (1955) u. (1960).
- 21) Hamperl, H.: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie. Springer Verlag 1960.
- 22) Hamperl, H.: Pathologisch-histologisches Praktikum. Springer Verlag 1955.
- 23) Hoffmann, G.: Abriß der Laboratoriumskunde. VEB Gustav Fischer Verlag, Jena 1961.
- 24) Kolb, E.: Lehrbuch der Physiologie der Haustiere. VEB Gustav Fischer Verlag, Jena 1962.
- 25) Kraft, H.: Labormethoden der Veterinärmedizin bei Haus- und Säugertieren. Herausgegeben von der Firma Parce Davis.
- 26) Leuthardt, F.: Lehrbuch der physiologischen Chemie. Verlag Walter de Gruyter u. Co., 1959.
- 27) Levy, S.E. and Blalock, A.: Experimental Attempts To Prevent Or Abolish Hypertension Associated With Renal Ischemia. Sug. 3, 899, (1938). (zitiert nach Najafi u. Emmermann)

- 28) Najafi, H.: Diversion Of Renal Venous Blood Into The Liver. Effects Of Experimental Hypertension In Dogs. Arch.Surg. 91, 489, (1965).
- 29) Palmer, J.M.: Portocaval Transposition In Experimental Hypertension. Arch. Surg. 87, 500, (1963).
- 30) Papp, M.: Inulin-Clearance And Renal Lymph. Experim. Basel 20, 633, (1964).
- 31) Pearse, A.G.E.: Histochemistry. Theoretical And Applied. Littl, Brown and Co. Boston 1960.
- 32) Popper, H., Mandel, E. u. Mayer, H.: Zur Kreatininbestimmung im Blute. Bio. Z. 291, 354, (1937).
- 33) Rein, H.: Physiologie des Menschen. Springer Verlag 1960.
- 34) Rennie, D.W. and Knox, F.G.: Effect Of O₂ At High Ambient Pressure On Blood Flow And O₂ Consumption Of The Kidney. J. appl. Physiol. 19, 1095, (1964).
- 35) Romeis, B.: Mikroskopische Technik. R. Oldenburg Verlag 1957.
- 36) Sakamoto, K.: Identification Of The Pressor Substance Produced In Experimental Nephritis And Prevention Of The Hypertension By A Surgical Procedure. Kobe J. med. Sci., 9, 11, (1963).
- 37) Schermer, S.: Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere. J.A. Barth Verlag, Leipzig 1958.
- 38) Shannon, J.A.: The Excretion Of Inulin And Creatinine At Low Urine Flows By The Normal Dog. Amer.J.Physiol. 114, 362, (1935).
- 39) Shannon, J.A.: The Excretion Of Inulin By The Dog. Amer. J. Physiol. 112, 405, (1935).
- 40) Slapak, M. and Hume, D.M.: A New Method Of Estimating Glomerular Filtration Rate. Use Of Diminishing Blood Concentration Of Labelled Vitamin B₁₂. Lancet 1 (1965), 1095.
- 41) Smith, H.W.: The Kidney. Structure And Function In Health And Disease. Oxford University Press 1951.
- 42) Spühler, O.: Zur Physio-Pathologie der Niere. Med. Verlag H. Huber, Bonn 1946.
- 43) Stacy, B.D. and Thorburn G.D.: Chromium-51 Ethylenediamine-tetraacetate For Estimation Of Glomerular Filtration Rate. Science 152, No. 3725, 1076, (1966).
- 44) Weintraub, A.H.; Gordon, A.S.; Becker, E.L. and Contrera, J.F.: Plasma And Renal Clearance Of Exogenous Erythropoietin In The Dog. Amer. J. Physiol. 207, 23, (1964).

Ich danke Herrn Professor Dr. med. H. - J. Streicher für die Überlassung des Themas, die Korrektur der Arbeit und die Abfassung des Referates und Herrn Professor Dr. med. et Dr. med. dent. H. Heuser für das freundlicherweise übernommene Correferat.

Mein Dank gilt auch für die Beratung bei der Abfassung des histologischen Teils der Arbeit Herrn Dr. med. K. Hupe und für den Isotopenteil Herrn Dr. med. H. Kuni.

Herrn Professor Dr. Dr. med. E. H. Graul danke ich für die Überlassung eines Arbeitsplatzes und die Abfassung eines zweiten Correferats.

LEBENS LAUF

Am 5. März 1939 wurde ich in Lübeck geboren.

1946 begann ich im Alter von 7 Jahren mein erstes Volksschuljahr und kam 1951 in die Quinta des Katharineums zu Lübeck. Dort bestand ich im Frühjahr 1959 das Abitur und begann im Sommersemester 1959 in Marburg das Studium der Medizin und Zahnheilkunde. Das Vorphysikum bestand ich nach dem Wintersemester 1959/60. Nach dem Sommersemester 1961 legte ich in Marburg die ärztliche und zahnärztliche Vorprüfung ab. Im 7. Semester studierte ich in Kiel. Alle übrigen klinischen Semester absolvierte ich in Marburg. Das medizinische Staatsexamen beendete ich am 3. März 1965 und das zahnmedizinische Staatsexamen am 12. Mai 1966. Am 2. Februar 1967 promovierte ich zum Dr. med.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten :

in Marburg : Berendes, Bock, Braun-Falco, Bücher, Dimroth,
Exner, Gedigk, Hartmann, Hensel, Heuser, Huber,
Jacob, Kessler, Linneweh, Martini, Niessing, Du
Mesnil de Rochemont, Schleyer, Schmid, Siegert,
Straub, Streicher und Walcher;

in Kiel : Doerr, Gärtner, Hörmann, Spreter v. Kreudenstein,
Reinwein und Wanke.

